

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. April 2001 (19.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/27080 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 209/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/09847**

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Oktober 2000 (07.10.2000)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
199 49 209.3 13. Oktober 1999 (13.10.1999) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**
[DE/DE]; 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ROTH, Gerald, Jür-**
gen [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 Biberach (DE).
HECKEL, Armin [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse
71, 88400 Biberach (DE). **WALTER, Rainer** [DE/DE];

Probststrasse 3, 88400 Biberach (DE). **MEEL VAN, Ja-**
cobus [NL/AT]; Weisses Kreuz Gasse 61, A-2340 Mödling
(AT). **REDEMANN, Norbert** [DE/DE]; Köhlesrain 48,
88400 Biberach (DE). **SCHNAPP, Gisela** [DE/DE];
Esterbuch 5, 88400 Biberach (DE). **TONTSCH-GRUNT,**
Ulrike [AT/AT]; Oetkerweg 23, A-2500 Baden (AT).
SPEVAK, Walter [AT/AT]; Leoberndorferstrasse 36,
A-2105 (AT).

(74) Anwalt: **LAUDIEN, Dieter**; Boehringer Ingelheim
GmbH, B Patente, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

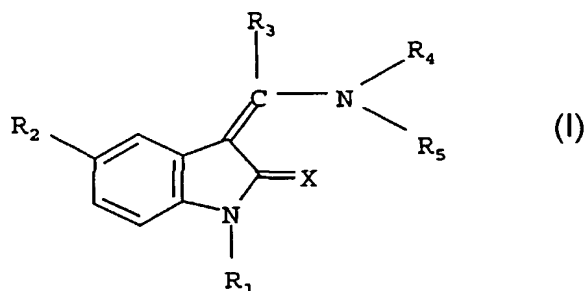
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), euras-
sches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PRODUCTION OF 5-SUBSTITUTED INDOLINONES AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: IN 5-STELLUNG SUBSTITUIERTE INDOLINONE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG
ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to 5-substituted indolinones of general formula (I), where R¹ to R⁵ and X are as defined in claim 1, the isomers and salts thereof, in particular, the physiologically acceptable salts, which exhibit valuable pharmacological properties. Said properties, in particular, include an inhibitory effect on various kinases and cyclin/CDK complexes, receptor tyrosine kinases and on the proliferation of tumour cells. The invention further relates to medicaments containing these compounds, use and methods for production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft in 5-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel (I), in der R₁ bis R₅ und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen und Cyclin/CDK-Komplexe, auf Rezeptortyrosinkinasen sowie auf die Proliferation von Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

WO 01/27080 A2



europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

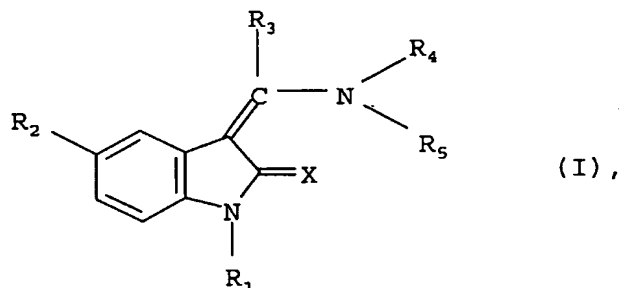
Veröffentlicht:

— *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

- 1 -

In 5-Stellung substituierte Indolinone, ihre Herstellung und
ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue in 5-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Komplexe von CDK's (CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9) mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), auf Rezeptortyrosinkinasen wie VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR sowie auf die Proliferation von Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

Die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R₁ kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

- 2 -

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest wie eine C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder C_{2-4} -Alkanoylgruppe,

R_2 eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Aryloxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-, Cyano-, $(HO)_2PO$ -, $(HO)(C_{1-4}\text{-Alkoxy})PO$ -, $(HO)(Aryloxy)PO$ -, $(HO)(Benzyloxy)PO$ -, $(C_{1-4}\text{-Alkoxy})_2PO$ -, $(Aryloxy)_2PO$ -, $(Benzyloxy)_2PO$ -, $(C_{1-3}\text{-Alkylendioxy})PO$ -, $H(C_{1-4}\text{-Alkoxy})PO$ -, $H(Aryloxy)PO$ -, $H(Benzyloxy)PO$ -, Mercapto-, C_{1-3} -Alkylmercapto-, Arylmercapto-, Phenyl- C_{1-3} -alkylmercapto-, C_{1-3} -Alkylsulfinyl-, Arylsulfinyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfinyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonyl-, Sulfo-, C_{1-3} -Alkoxysulfonyl-, Aryloxysulfonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxysulfonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl-, Arylaminosulfonyl-, Heteroarylaminosulfonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylaminosulfonyl-, Di- $(C_{1-4}\text{-alkyl})$ -aminosulfonyl-, Di-(aryl)-aminosulfonyl-, Di-(phenyl- C_{1-3} -alkyl)-aminosulfonyl-, N- $(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ -arylaminosulfonyl-, N- $(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ -heteroarylaminosulfonyl-, N- $(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ -phenyl- C_{1-3} -alkylaminosulfonyl- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminosulfonylgruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten, mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₂₋₃-alkenyl-, Cyano-C₂₋₃-alkinyl-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkinyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkinyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₂₋₃-alkinyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Nitro-, Nitro-C₁₋₃-alkyl-, Nitro-C₂₋₃-alkenyl- oder Nitro-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe,

- 4 -

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminosulfonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminosulfonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkyleniminosulfonyl-, Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Cycloalkyleniminosulfonyl-C₁₋₃-alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringgliedern, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein können,

R₄ eine Phenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Cyano-, Nitro-, C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe, durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte C₁₋₃-Alkoxygruppe, durch eine Amino-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy- oder Benzylamino-C₂₋₃-alkoxygruppe, durch eine Cycloalkylenimino-C₂₋₃-alkoxygruppe mit 4 bis 7 Ringgliedern, durch eine C₁₋₃-Alkylmercapto-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe substituierte Phenylgruppe,

- 5 -

eine durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl-oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

substituierte Phenylgruppe,

eine C₁₋₄-Alkylphenylgruppe, die im Alkylteil

durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₄-alkyl)-C₁₋₄-alkylamino-, ω-Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₄-alkyl)-amino- oder C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe,

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

- 6 -

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

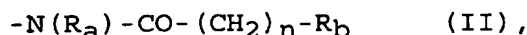
durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyleniminogruppe, in der die Doppelbindung vom Stickstoffatom isoliert ist, durch eine Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Tetrazolyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylaminogruppe oder

- 7 -

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine durch die Gruppe der Formel



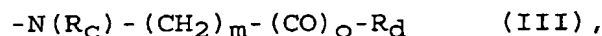
substituierte Phenylgruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_b eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Phenylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-benzylamino- oder Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminogruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylenimino-Gruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

oder eine durch die Gruppe der Formel



substituierte Phenylgruppe, in der

R_c ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

- 8 -

o eine der Zahlen 0 oder 1 und

R₄ eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzylamino- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminogruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, eine C₁₋₃-Alkoxygruppe oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylaminogruppe bedeuten,

oder auch, sofern R₃ nicht die Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder Trifluormethylgruppe besitzt, auch eine Arylsulfonylaminophenyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylsulfonylaminophenylgruppe,

wobei alle in den unter R₄ genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können,

und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Imino-
gruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein
und somit in Form eines Prodrugrestes vorliegen kann,

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo
abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine
Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine
C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Bu-
tanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbo-
nylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxy-
carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycar-
bonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbo-
nyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-,
Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-
oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbo-
nylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl-
oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-
C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-
oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-Gruppe, in der

R_e eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-
C₁₋₃-alkylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-
oder Phenylgruppe und

R_g ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder
R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-Gruppe, in der R_e bis R_g wie vorstehend
erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in
Betracht kommt, zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähn-
ten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe
überführbare Gruppe verwendet werden können,

desweiteren sind unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gege-
benenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine

- 10 -

Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Nitrogruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält, und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein, sofern nichts anderes erwähnt wurde.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder C_{2-4} -Alkanoylgruppe,

R_2 eine C_{1-3} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkylmercapto-, C_{1-3} -Alkylsulfinyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Cyano-, $(C_{1-4}$ -Alkoxy) $_2$ PO-, $(C_{1-3}$ -Alkylen-dioxy)PO-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylaminosulfonyl-, Pyridylaminosulfonyl- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-pyridylaminosulfonylgruppe, wobei die in den genannten Gruppen enthaltenen Phenylreste durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome,

- 11 -

durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Nitro-, Cyano-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Amino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe,

R₄ eine Phenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine Cyano-, Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylmercapto-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

- 12 -

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

substituierte Phenylgruppe,

eine C_{1-4} -n-Alkylphenylgruppe, die im Alkylteil terminal

durch eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, N-(Phenyl- C_{1-2} -alkyl)- C_{1-4} -alkylamino-, 2-Hydroxyethyl-amino-, Di-(2-Hydroxyethyl)-amino- oder C_{5-6} -Cycloalkylaminogruppe,

durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können oder

die Methylengruppe in Position 4 einer Piperidinogruppe durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert oder

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierten Imidazolo- oder Pyridinogruppe kondensiert sein kann oder

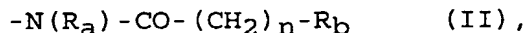
- 13 -

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

durch eine 3-Pyrrolin-1-yl- oder 3,4-Dehydropiperidino-
gruppe, durch eine Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-
amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phe-
nyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-,
Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino- oder
N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert
ist,

eine durch die Gruppe der Formel



substituierte Phenylgruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_b eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-,
Phenylamino- oder Benzylaminogruppe oder eine 5- bis
6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylen-
gruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauer-
stoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-,
-NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder,
sofern n die Zahl 1 oder 2 darstellt, auch ein
Wasserstoffatom bedeuten,

oder eine durch die Gruppe der Formel



- 14 -

substituierte Phenylgruppe, in der

R_c ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

R_d eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Phenylamino- oder Benzylaminogruppe oder eine 5- bis 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylen-Gruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylaminogruppe oder, sofern n die Zahl 1 oder 2 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

oder eine Phenylsulfonylaminophenyl- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenylsulfonylaminophenylgruppe,

wobei alle in den unter R_4 genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können, und

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellen,

deren Isomere und deren Salze.

- 15 -

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ eine C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylmercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Cyano-, (C₁₋₄-Alkoxy)₂PO-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminosulfonyl-, 3-Pyridylaminosulfonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-3-pyridylaminosulfonylgruppe, wobei die in den genannten Gruppen enthaltenen Phenylreste durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, insbesondere jedoch die Phenylgruppe,

R₄ eine Phenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Cyano-, Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylmercapto-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Pyridinyl- oder Imidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, 2,6-Dimethyl-piperidino-, 3,5-Dimethyl-piperidino- oder Azepinogruppe substituierte Phenylgruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert oder

- 16 -

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine C₁₋₃-n-Alkylphenylgruppe, die im Alkylteil terminal

durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminogruppe,

durch eine N-(Phenylmethyl)-C₁₋₄-alkylaminogruppe, die im Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyano-Gruppe monosubstituiert oder durch zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen disubstituiert sein kann,

durch eine 2-Hydroxyethyl-amino-, Di-(2-Hydroxyethyl)-amino-, Cyclopentylamino- oder Cyclohexylaminogruppe,

durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, 2,6-Dimethyl-piperidino-, 3,5-Dimethyl-piperidino- oder Cyclohexyleniminogruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe kondensiert sein kann,

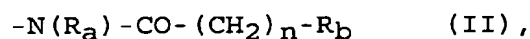
durch eine 3-Pyrrolin-1-yl- oder 3,4-Dehydropiperidinogruppe, durch eine Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-,

- 17 -

Phenyl- $C_{1,3}$ -alkylamino-, N-($C_{1,3}$ -Alkyl)-phenyl- $C_{1,3}$ -alkyl-
amino- oder Di-(phenyl- $C_{1,3}$ -alkyl)-aminogruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, $C_{1,3}$ -Alkylaminocarbonyl-,
Di-($C_{1,3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, $C_{1,3}$ -Alkylcarbonylamino- oder
N-($C_{1,3}$ -Alkyl)- $C_{1,3}$ -alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert
ist,

eine durch die Gruppe der Formel



substituierte Phenylgruppe, in der

R_a eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_b eine Amino-, $C_{1,3}$ -Alkylamino-, Di-($C_{1,4}$ -alkyl)-amino-,
Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, wobei die Methylengruppe
in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff-
oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-
oder -N($C_{1,3}$ -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

oder eine durch die Gruppe der Formel



substituierte Phenylgruppe, in der

R_c eine $C_{1,3}$ -Alkylcarbonyl- oder $C_{1,3}$ -Alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

R_4 eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylaminogruppe darstellt,

oder eine Phenylsulfonylaminophenyl- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenylsulfonylaminophenylgruppe,

wobei alle in den unter R_4 genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein können oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch Methoxygruppen oder durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können, und

R_5 ein Wasserstoffatom darstellen,

deren Isomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

- (a) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-methylsulfinyl-2-indolinon,
- (b) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-methylsulfonyl-2-indolinon,
- (c) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon,

(d) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-butyl-N-methyl-aminosulfonyl)-2-indolinon,

(e) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenylaminosulfonyl)-2-indolinon,

(f) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon,

(g) 3-Z-[1-(4-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon,

(h) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon,

(i) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylaminocarbonyl-methyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon,

(j) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon,

(k) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon,

(l) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon,

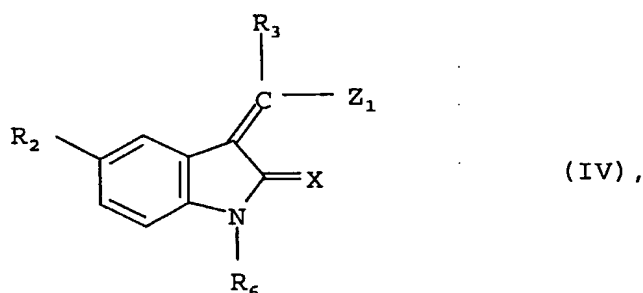
(m) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon und

(n) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-piperazin-1-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

sowie deren Isomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X, R₂ und R₃ wie eingangs erwähnt definiert sind und R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei R₆ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, und Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryloxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₄ und R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und

als Festphase ein Harz wie ein 4-(2',4'-Dimethoxyphenylaminomethyl)-phenoxyharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über die Aminogruppe erfolgt, oder ein p-Benzyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt, in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Bedeutet Z_1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel II ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

Bedeutet Z_1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel II eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryloxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wässrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei

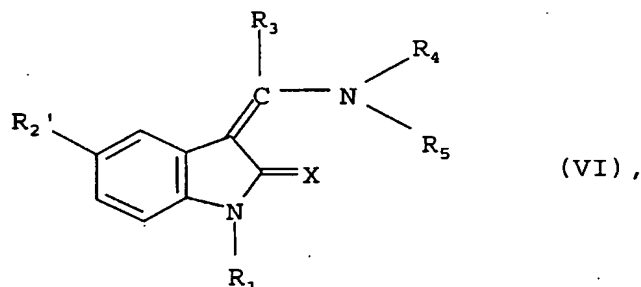
Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer organischen Base wie Ammoniak, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine der eingangs erwähnten substituierten Sulfinyl- oder Sulfonylgruppen darstellt:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ und R₃ bis R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind und R₂' eine der für R₂ eingangs erwähnten substituierten Mercapto- oder Sulfinylgruppen darstellt.

Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylenchlorid, Essigsäure, Essigsäure/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem

verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung einer entsprechenden Sulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid, Chloroform oder Dioxan bei -20 bis 80°C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Jodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend von einer entsprechenden Mercaptoverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/Acetonhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure, Natriumperjodat oder Kaliumperman-

ganat in Essigsäure, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung überführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino-, Dialkylamino- oder Pyrrolidinoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung überführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung überführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung überführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Acylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Acylierung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphor-trichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart

einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Aminosulfonyl-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methyl-

amin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise

- 29 -

(+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln IV bis VI sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder können nach den vorstehend und in den Beispielen beschriebenen Verfahren erhalten werden. Beispielsweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel VI in der deutschen Patentanmeldung 198 24 922.5 beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere inhibierende Wirkungen auf verschiedene Kinasen und Cyclin/CDK-Komplexe, auf die Proliferation kultivierter humaner Tumor-Zellen sowie nach oraler

- 30 -

Gabe auf das Wachstum von Tumoren in Nacktmäusen, die mit humanen Tumorzellen infiziert worden waren.

Beispielsweise wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt geprüft:

Test 1

Inhibierung von Cyclin/CDK-Enzym,-Aktivität in vitro

High FiveTM Insekten-Zellen (BTI-TN-5B1-4), die mit einem hohen Titer an rekombinantem Baculovirus infiziert waren, wurden für die Produktion von aktiven humanen Cyclin/CDK Holoenzymen benutzt. Durch die Verwendung eines Baculovirus-Vektors, der zwei Promoter enthielt (polyhedrin enhancer promoter, P10-enhancer promoter), wurden GST-tagged Cycline (z.B. Cyclin D1 oder Cyclin D3) mit der entsprechenden His₆-tagged CDK-Untereinheit (z.B. für CDK4 oder CDK6) in derselben Zelle expri-miert. Das aktive Holoenzym wurde durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose isoliert. Rekombinantes GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde in E. coli produziert und durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose gereinigt.

Die Substrate, die für die Kinase-Assays verwendet wurden, hingen von den spezifischen Kinasen ab. Histone H1 (Sigma) wurde verwendet als Substrat für Cyclin E/CDK2, Cyclin A/CDK2, Cyclin B/CDK1 und für v-Cyclin/CDK6. GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde verwendet als Substrat für Cyclin D1/CDK4, Cyclin D3/CDK4, Cyclin D1/CDK6 und für Cyclin D3/CDK6.

Lysate der mit rekombinanten Baculovirus-infizierten Insekten-Zellen oder auch rekombinante Kinasen (erhalten aus den Lysaten durch Reinigung) wurden zusammen mit radioaktiv markiertem ATP in Gegenwart eines geeigneten Substrates mit verschiedenen Konzentrationen des Inhibitors in einer 1%igen DMSO-Lösung (Dimethylsulfoxid) 45 Minuten lang bei 30°C inkubiert. Die Substrat Proteine mit assoziierter Radioaktivität wurden mit 5%iger TCA (Trichloressigsäure) in hydrophoben PVDF multi-well

- 31 -

Mikrotiter Platten (Millipore) oder mit 0.5%iger Phosphorsäure-Lösung auf Whatman P81 Filtern ausgefällt. Nach Zugabe von Scintillations-Flüssigkeit wurde die Radioaktivität in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig-Scintillations-Zähler gemessen. Pro Konzentration der Substanz wurden Doppel-Messungen durchgeführt; IC_{50} -Werte für die Enzym-Inhibition wurden berechnet.

Test 2

Inhibierung der Proliferation von kultivierten humanen Tumorzellen

Zellen der Leiomyosarcoma Tumorzell-Linie SK-UT-1B (erhalten von der American Type Culture Collection (ATCC)) wurden in Minimum Essential Medium mit nicht-essentiellen Aminosäuren (Gibco), ergänzt mit Natrium-Pyruvat (1 mMol), Glutamin (2 mMol) und 10% fötalem Rinderserum (Gibco) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend wurden die SK-UT-1B-Zellen in Cytostar® multi-well Platten (Amersham) mit einer Dichte von 4000 cells per well eingebracht und über Nacht in einem Inkubator inkubiert. Verschiedene Konzentrationen der Verbindungen (gelöst in DMSO; Endkonzentration: <1%) wurden zu den Zellen zugegeben. Nach 48 Stunden Inkubation wurde ^{14}C -Thymidin (Amersham) zu jedem well zugesetzt, und es wurde weitere 24 Stunden inkubiert. Die Menge an ^{14}C -Thymidin, die in Gegenwart des Inhibitors in die Tumorzellen eingebaut wurde und die die Zahl der Zellen in der S-Phase repräsentiert, wurde in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig Scintillations Zähler gemessen. IC_{50} -Werte für die Inhibierung der Proliferation (= Inhibierung von eingebautem ^{14}C -Thymidin) wurden - unter Korrektur für die Hintergrundstrahlung - berechnet. Alle Messungen wurden zweifach ausgeführt.

Die nachfolgende Tabelle 1 enthält die gefundenen Ergebnisse des in vitro-Tests 2:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der SKUT- 1B-Proliferation IC ₅₀ [µM]
3	0.0090
3 (1)	0.0300
1 (12)	0.0016
1 (13)	0.0050
1 (11)	0.0009
1 (3)	0.0180
1 (4)	0.0150
1 (7)	0.0093
1 (8)	0.0850
1 (9)	0.0110
1 (14)	0.0010
1 (15)	0.0010
1 (22)	0.0040
1 (23)	0.0010

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Isomere und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.

Zu solchen Erkrankungen gehören (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): Virale Infektionen (z.B. HIV und Kaposi Sarkoma); Entzündung und Autoimmun-Erkrankungen (z.B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wund-Heilung); bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen; Leukämien, Lymphoma und solide Tumore; Haut-Erkrankungen (z.B. Psoriasis); Knochen-Erkrankungen; kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z.B. Haar-, Intes-

- 33 -

tinal-, Blut- und Progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung.

Die neuen Verbindungen können zur Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend erwähnten Krankheiten auch gegebenenfalls in Kombination mit anderen "State-of-art" Verbindungen wie anderen Cytostatika verwendet werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0.1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0.3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Zäpfchen oder als Lösungen für Injektionen oder Infusionen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Verwendete Abkürzungen:

TBTU = O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-bis(tetramethylen)-
uroniumhexafluorophosphat
HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

Beispiel A

(5-Methylmercapto-2-nitro-phenyl)-essigsäure-tert.butylester

6.4 g Kalium-tert.butanolat werden in 120 ml Dimethylformamid vorgelegt und bei 5°C ein Gemisch aus 4.1 g 4-Methylmercaptobenzol und 3.8 g 2-Chloro-essigsäure-tert.butylester in 20 ml Dimethylformamid schnell zugetropft. Die entstandene Lösung wird 8 Minuten nachgerührt und dann auf ein Gemisch aus 1.6 l eisgekühltem Wasser und 100 ml konzentrierter Salzsäure gegossen. Die Lösung wird fünfmal mit je 150 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 200 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Cyclohexan (7:3) als Laufmittel aufgereinigt. Ausbeute: 2.7 g (39 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.45 (Silicagel, Methylenchlorid/Cyclohexan = 7:3)

C₁₃H₁₇NO₄S

Massenspektrum: m/z = 283 [M⁺]

Beispiel B

5-Methylmercapto-2-indolinon

2.7 g (5-Methylmercapto-2-nitro-phenyl)-essigsäure-tert.butylester werden in 10.4 ml Eisessig und 3.7 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und 3.7 g Zinn-II-chlorid-dihydrat zugesetzt.

- 35 -

Das Gemisch wird über 5 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit 100 ml Eiswasser versetzt und mit Natriumhydroxid-Lösung basisch gestellt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird aus Petrol-ether umkristallisiert.

Ausbeute: 2.3 g (61 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.12 (Silicagel, Methylenchlorid)

C₉H₉NOS

Schmelzpunkt: 112-114°C

Beispiel C

5-Diethoxyphosphoryl-2-indolinon

3.0 g 5-Bromo-2-indolinon (hergestellt nach J. Med. Chem. 41, 2588 (1998)), 3.6 ml Diethylphosphit und 3.9 ml Triethylamin werden in 20 ml absolutem Toluol gelöst. Dann werden 0.8 g Tetrakistriphenylphosphin-palladium(0) zugesetzt und 30 Stunden bei 90°C gerührt. Nach 20 Stunden werden dabei weitere 10 ml absolutes Toluol, 3.0 ml Diethylphosphit, 3.0 ml Triethylamin und 0.7 g Tetrakistriphenylphosphin-palladium(0) zugesetzt. Nach Ende der Reaktionszeit wird der Ansatz über Kieselgur filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule mit Essigester, dann mit Essigester/Ethanol (10:1) aufgereinigt. Das Produkt wird aus Ether umkristallisiert und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 2.3 g (61 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Silicagel, Essigester/Ethanol = 10:1)

C₁₂H₁₆NO₄P

ESI-Massenspektrum: m/z = 268 [M-H⁻]

Beispiel D

5-Chlorosulfonyl-2-indolinon

Zu 25.0 ml Chlorsulfonsäure werden bei -10°C bis 0°C in kleinen Portionen 10.0 g 2-Indolinon zugegeben. Das Gemisch wird

- 36 -

über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, auf 600 ml Eiswasser gegossen (heftige Reaktion) und 1 Stunde nachgerührt. Der entstandene weiße Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gut nachgewaschen und 3 Stunden bei 70°C getrocknet.

Ausbeute: 14.3 g (82 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.48 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₈H₆ClNO₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 230/232 [M-H⁻]

Beispiel E

5-Aminosulfonyl-2-indolinon

2.0 g 5-Chlorosulfonyl-2-indolinon werden in 40 ml Methylenchlorid suspendiert, mit 10 ml wäßrigem Ammoniak versetzt und bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 1.0 g (55 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.14 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₈H₈N₂O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 211 [M-H⁻]

Analog Beispiel E werden folgende Verbindungen hergestellt:

5-Phenylaminosulfonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 5-Chlorosulfonyl-2-indolinon und Anilin

5-(N-Methyl-N-phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 5-Chlorosulfonyl-2-indolinon und N-Methylanilin

5-(N-Butyl-N-methyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 5-Chlorosulfonyl-2-indolinon und N-Methylbutylamin

5-(3-Pyridyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 5-Chlorosulfonyl-2-indolinon und 3-Aminopyridin

- 37 -

5-(3-Nitrophenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 5-Chlorosulfonyl-2-indolinon und 3-Aminonitrotoluol

Beispiel F

1-Acetyl-5-methylmercapto-2-indolinon

0.7 g 5-Methylmercapto-2-indolinon werden in 10.4 ml Eisessig und 3.7 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Zu dieser Lösung werden 5.0 ml Acetanhydrid gegeben und über 5 Stunden bei 110°C gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand mit 100 ml Eiswasser versetzt und mit Natriumhydroxid-Lösung alkalisch gestellt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird aus Petrol-ether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.6 g (69 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.12 (Silicagel, Methylenchlorid)

C₁₁H₁₁NO₂S

Schmelzpunkt: 112-114°C

Beispiel G

1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-methylmercapto-2-indolinon

0.6 g 1-Acetyl-5-methylmercapto-2-indolinon und 3.0 ml Orthobenzoessäuretriethylester werden in 10 ml Acetanhydrid bei 100°C über 2 Stunden gerührt. Nach dieser Zeit werden weitere 10 ml Acetanhydrid und 3 ml Orthoester zugesetzt und 4 Stunden unter Rühren erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Cyclohexan (8:2) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.8 g (78 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.33 (Silicagel, Methylenchlorid/Cyclohexan = 8:2)

C₂₀H₁₉NO₃S

Massenspektrum: m/z = 353 [M⁺]

Beispiel H1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-methoxy-2-indolinon

1.1 g 5-Methoxy-2-indolinon (hergestellt nach Quallich, G. J.; Morrissey, P. M.; Synthesis 1993, 51), 4.6 ml Orthobenzoesäuretriethylester und 11 ml Acetanhydrid werden 20 Stunden bei 100°C gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Methylenchlorid/Essigester (5:4:1) getrennt.

Ausbeute: 0.7 g (29 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.6 (Silicagel, Petrolether/Methylenchlorid/Essigester = 5:4:1)

C₂₀H₁₉NO₄

Massenspektrum: m/z = 337 [M⁺]

Analog Beispiel H werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

Hergestellt aus 5-Diethoxyphosphoryl-2-indolinon, Orthobenzoesäuretriethylester und Acetanhydrid

(2) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-cyano-2-indolinon

Hergestellt aus 5-Cyano-2-indolinon (nach Tetrahedron Lett. 28, 4027 (1987), Orthobenzoesäuretriethylester und Acetanhydrid

(3) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-(N-acetyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 5-Aminosulfonyl-2-indolinon, Orthobenzoesäuretriethylester und Acetanhydrid

(4) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-phenylaminosulfonyl-2-indolinon

- 39 -

Hergestellt aus 5-Phenylaminosulfonyl-2-indolinon, Orthobenzoessäuretriethylester und Acetanhydrid

(5) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 5-(N-Methyl-N-phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon, Orthobenzoessäuretriethylester und Acetanhydrid

(6) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-(N-butyl-N-methyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 5-(N-Butyl-N-methyl-aminosulfonyl)-2-indolinon, Orthobenzoessäuretriethylester und Acetanhydrid

(7) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-(3-pyridyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 5-(3-Pyridyl-aminosulfonyl)-2-indolinon, Orthobenzoessäuretriethylester und Acetanhydrid

(8) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-(3-pyridyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 5-(3-Nitrophenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon, Orthobenzoessäuretriethylester und Acetanhydrid

(9) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-methyl-methylen)-5-cyano-2-indolinon

Hergestellt aus 5-Cyano-2-indolinon. (nach Tetrahedron Lett. 28, 4027 (1987), Orthoessigsäuretriethylester und Acetanhydrid

Beispiel I

N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

38.9 g N-Methylsulfonyl-4-nitroanilin werden in 2.0 l Aceton gelöst, 51.9 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 77.4 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid zugesetzt und das Gemisch insgesamt 4 Tage bei 50°C gerührt, wobei nach 12 Stunden weitere 25.9 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 49.8 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid in 500 ml Aceton und nach 36 Stunden

- 40 -

weitere 26.0 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 50.0 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid in 100 ml Aceton zugesetzt werden. Nach dieser Zeit wird der Ansatz filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrührt, abgesaugt und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 25.3 g (49 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

C₁₁H₁₇N₃O₄S

ESI-Massenspektrum: m/z = 288 [M+H⁺]

Analog Beispiel I wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

Beispiel J

N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

7.0 g N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin, 2.5 g Dimethylaminhydrochlorid, 8.1 g TBTU und 3.9 g HOBT werden in 125 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 17.6 ml N-Ethyl-diisopropylamin zugegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 l Wasser verdünnt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Nach Waschen mit Wasser, Ethanol und Ether wird der Rückstand bei 70°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5.3 g (69 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.40 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₁H₁₅N₃O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 300 [M-H⁻]

Beispiel K

N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-4-nitro-anilin

1.8 g Dimethylaminhydrochlorid und 5.5 g Kaliumcarbonat werden in 80 ml Aceton vorgelegt und 4.2 g N-(2-Bromomethylcarbonyl)-N-methyl-4-nitroanilin (hergestellt nach Chem. Ber. 119, 2430

- 41 -

(1986)) in drei Portionen bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wird für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird in Essigester gelöst, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und schließlich einrotiert.

Ausbeute: 2.8 g (79 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Silicagel, Essigester/Methanol = 7:3)

Schmelzpunkt: 121-122°C

Beispiel L

4-(Piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

40.0 g 4-Nitrobenzylbromid werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst, 51.5 ml Triethylamin zugegeben und 18.3 ml Piperidin vorsichtig zugetropft. Nach Ende der exothermen Reaktion wird für weitere 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Schließlich wird die organische Phase eingengt.

Ausbeute: 36.3 g (89 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.6 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₂H₁₆N₂O₂

Massenspektrum: m/z = 221 [M⁺]

Analog Beispiel L werden folgende Verbindungen hergestellt:

- (1) 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (2) 3-(Dimethylaminomethyl)-nitrobenzol
- (3) 4-(Dimethylaminomethyl)-nitrobenzol
- (4) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-nitrobenzol
- (5) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl)-methyl-nitrobenzol

Beispiel M4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-nitrobenzol

31.5 g 4-Chlor-1-nitrobenzol und 44.4 ml 1-Methylpiperazin werden zusammengegeben und 18 Stunden bei 90°C gerührt. Anschließend wird die Lösung auf Eiswasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol/Wasser 1:1 umkristallisiert. Der Rückstand wird im Vakuum bei 75°C getrocknet.

Ausbeute: 44.0 g (99 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Schmelzpunkt: 108-112°C

Analog Beispiel M wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-(Morpholin-4-yl)-nitrobenzol

Beispiel N4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

37.0 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol werden in 300 ml Methanol gelöst, 8.0 g Raney-Nickel zugegeben und für 1 Stunde 25 Minuten mit 3 bar Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

Ausbeute: 24.0 g (75 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₂H₁₈N₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 191 [M+H⁺]

Analog Beispiel M werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(2) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylen-diamin

- 43 -

- (3) 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin
- (4) 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin
- (5) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin
- (6) N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylen-diamin
- (7) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin
- (8) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl)-methyl]-anilin
- (9) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilin
- (10) 4-(Morpholin-4-yl)-anilin

Beispiel 0

3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-acetyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

780 mg 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-(N-acetyl-aminosulfonyl)-2-indolinon werden in 6.0 ml Dimethylformamid gelöst und 300 mg 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin zugegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in 20 ml Methanol und 20 ml Dichlormethan gelöst. Zu diesem Gemisch werden 5.0 ml konzentrierter Ammoniak gegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (4:1) gereinigt.

Ausbeute: 150 mg (18 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.29 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₆H₂₆N₄O₄S

Massenspektrum: m/z = 490 [M⁺]

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-methoxy-2-indolinon

0.3 g 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-methylmercapto-2-indolinon und 0.3 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin werden in 3.0 ml Dimethylformamid gelöst und 2 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird 1.0 ml Piperidin zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird mit Wasser, Isopropanol und Ether gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (44 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₈H₂₉N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 439 [M⁺]

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-methoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-methoxy-2-indolinon und p-Anisidin

R_f-Wert: 0.2 (Silicagel, Toluol/Essigester = 5:1)

C₂₃H₂₀N₂O₃

Massenspektrum: m/z = 372 [M⁺]

(2) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-methylmercapto-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-methylmercapto-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.27 (Silicagel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₂₈H₂₉N₃OS

ESI-Massenspektrum: m/z = 456 [M+H⁺]

- 45 -

(3) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen)-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.7 (Aluminiumoxid, Essigester/Ethanol = 10:1)

C₃₁H₃₆N₃O₄P

Massenspektrum: m/z = 545 [M⁺]

(4) 3-Z-[1-(4-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon und 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Silicagel, Methylenchlorid/Ethanol = 10:1)

C₃₄H₃₆N₃O₄P

Massenspektrum: m/z = 581 [M⁺]

(5) 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen)-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon und 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.6 (Silicagel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C₂₈H₃₂N₃O₄P

Massenspektrum: m/z = 505 [M⁺]

(6) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon und 4-Chloranilin

R_f-Wert: 0.6 (Silicagel, Methylenchlorid/Ethanol = 10:1)

C₂₅H₂₄ClN₂O₄P

ESI-Massenspektrum: m/z = 505/507 [M+Na⁺]

- 46 -

(7) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.4 (Silicagel, Methylenchlorid/Ethanol = 5:1)

C₃₀H₃₇N₄O₆PS

Massenspektrum: m/z = 612 [M⁺]

(8) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylaminocarbonyl-methyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon und N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.6 (Silicagel, Essigester/Ethanol = 5:1)

C₃₀H₃₅N₄O₇PS

Massenspektrum: m/z = 626 [M⁺]

(9) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.6 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 10:1)

C₃₀H₃₅N₄O₅P

Massenspektrum: m/z = 562 [M⁺]

(10) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-cyano-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.3 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol 9:1)

C₂₈H₂₆N₄O

Massenspektrum: m/z = 434 [M⁺]

- 47 -

(11) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-phenylaminosulfonyl-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.17 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₃H₃₂N₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 563 [M-H⁺]

(12) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-(N-methyl-N-phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.22 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₄H₃₄N₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 577 [M-H⁺]

(13) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-butyl-N-methyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-(N-butyl-N-methyl-aminosulfonyl)-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.19 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₂H₃₈N₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 557 [M-H⁺]

(14) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-phenylaminosulfonyl-2-indolinon und 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.17 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₁H₃₀N₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 537 [M-H⁺]

- 48 -

(15) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-phenylaminosulfonyl-2-indolinon und 4-(Dimethylamino-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.18 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₂₈N₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 523 [M-H⁻]

(16) 3-Z-[1-((1-Methyl-piperidin-4-yl)-amino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-phenylaminosulfonyl-2-indolinon und 4-Amino-methyl-piperidin

R_f-Wert: 0.20 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₇H₂₈N₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 487 [M-H⁻]

(17) 3-Z-(1-Anilino-1-phenyl-methylen)-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-phenylaminosulfonyl-2-indolinon und Anilin

R_f-Wert: 0.66 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₇H₂₁N₃O₃S

Massenspektrum: m/z = 467 [M⁺]

(18) 3-Z-[1-(4-Acetylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-phenylaminosulfonyl-2-indolinon und 4-Aminoacetanilid

R_f-Wert: 0.60 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₂₄N₄O₄S

Massenspektrum: m/z = 524 [M⁺]

(19) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

- 49 -

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-phenylaminosulfonyl-2-indolinon und 3-(Dimethylamino-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.32 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₂₈N₄O₃S

Massenspektrum: m/z = 524 [M⁺]

(20) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-phenylaminosulfonyl-2-indolinon und 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

R_f-Wert: 0.63 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₆H₃₂N₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 601 [M+H⁺]

(21) 3-Z-(1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-phenylaminosulfonyl-2-indolinon und 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl)-methyl]-anilin

R_f-Wert: 0.63 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₈H₄N₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 626 [M⁺]

(22) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-acetylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-phenylaminosulfonyl-2-indolinon und 4-Amino-N-methyl-acetanilid

R_f-Wert: 0.52 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₂₆N₄O₄S

Massenspektrum: m/z = 538 [M⁺]

(23) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-piperazin-1-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

- 50 -

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-phenylaminosulfonyl-2-indolinon und 4-(N-Methyl-piperazin-1-yl)-anilin

R_f-Wert: 0.18 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₂H₃₁N₅O₃S

Massenspektrum: m/z = 565 [M⁺]

(24) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-phenylaminosulfonyl-2-indolinon und 4-Morpholin-4-yl-anilin

R_f-Wert: 0.61 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₁H₂₈N₄O₄S

ESI-Massenspektrum: m/z = 551 [M-H⁻]

(25) 3-Z-[1-(4-Toluolsulfonylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-phenylaminosulfonyl-2-indolinon und N-(4-Aminophenyl)-toluolsulfonsäureamid

R_f-Wert: 0.53 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₄H₂₈N₄O₅S₂

Massenspektrum: m/z = 636 [M⁺]

(26) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(3-pyridyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-(3-pyridylaminosulfonyl)-2-indolinon und 4-(Dimethylamino-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.28 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₂₇N₅O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 524 [M-H⁻]

(27) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(3-nitrophenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

- 51 -

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-(3-nitrophenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon und 4-(Dimethylamino-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.25 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₂₇N₅O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 568 [M-H⁻]

(28) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-methyl-methylen)-5-cyano-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.77 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol 8:2)

C₂₃H₂₄N₄O

Massenspektrum: m/z = 373 [M+H⁺]

(29) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(3-pyridyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-(3-pyridylaminosulfonyl)-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.12 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₂H₃₁N₅O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 564 [M-H⁻]

(30) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benz[d]azepin-3-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-cyano-2-indolinon und 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benz[d]azepin-3-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

C₃₃H₂₈N₄O

Massenspektrum: m/z = 495 [M-H⁻]

(31) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-5-cyano-2-indolinon und 4-(Dimethylamino-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.3 (Silicagel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1)

C₂₅H₂₂N₄O

Massenspektrum: m/z = 395 [M+H⁺]

Beispiel 2

3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-aminosulfonyl-2-indolinon

100 mg 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-acetyl-aminosulfonyl)-2-indolinon werden in 10 ml Ethanol gelöst und 5.0 ml 1N Salzsäure zugesetzt. Das Gemisch wird zwei Wochen bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden 5.0 ml 1N Natronlauge zugegeben und die Lösung eingengt. Der Rückstand wird in wenig Methylenchlorid und Methanol aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wird eingengt und über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Cyclohexan/Methanol (2:2:6) gereinigt.

Ausbeute: 39 mg (33 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.19 (Silicagel, Essigester/Cyclohexan/Methanol = 2:2:6)

C₂₄H₂₄N₄O₃S

Massenspektrum: m/z = 448 [M⁺]

Beispiel 3

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-methylsulfinyl-2-indolinon

200 mg 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-methylmercapto-2-indolinon werden in 2.0 ml Eisessig gelöst und 330 mg Wasserstoffperoxid (35%ig) in 20 ml Eisessig zugegeben. Das Gemisch wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgezogen, mit verdünnter Ammoniak-Lösung neutralisiert und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Ethanol (9:1) aufgereinigt.

- 53 -

Ausbeute: 0.2 g (87 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.25 (Silicagel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₂₈H₂₉N₃O₂S

ESI-Massenspektrum: m/z = 472 [M+H⁺]

Analog Beispiel 3 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-methylsulfonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-methylsulfinyl-2-indolinon und

Wasserstoffperoxid (35%ig)

R_f-Wert: 0.19 (Silicagel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₂₈H₂₉N₃O₃S

Massenspektrum: m/z = 487 [M⁺]

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 3-Z-(1-Anilino-1-phenyl-methylen)-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(2) 3-Z-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(3) 3-Z-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(4) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(5) 3-Z-[1-(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(6) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

- 54 -

- (7) 3-Z-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (8) 3-Z-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (9) 3-Z-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (10) 3-Z-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (11) 3-Z-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (12) 3-Z-[1-(4-Methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (13) 3-Z-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (14) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (15) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (16) 3-Z-[1-(4-Isopropylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (17) 3-Z-[1-(4-Phenylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (18) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(19) 3-Z-[1-(4-Propylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(20) 3-Z-[1-(4-Butylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(21) 3-Z-[1-(4-Isobutylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(22) 3-Z-[1-(4-Cyclohexylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(23) 3-Z-[1-(4-Benzylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(24) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(25) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(26) 3-Z-[1-(4-Diethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(27) 3-Z-[1-(4-((N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(28) 3-Z-[1-(4-((N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(29) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(30) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

- (31) 3-Z-[1-(4-Dipropylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (32) 3-Z-[1-(4-Diisopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (33) 3-Z-[1-(4-((N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (34) 3-Z-[1-(4-Dibenzylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (35) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (36) 3-Z-[1-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (37) 3-Z-[1-(4-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (38) 3-Z-[1-(4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (39) 3-Z-[1-(4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (40) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (41) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (42) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

- 57 -

- (43) 3-Z-[1-(4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (44) 3-Z-[1-(4-(Acetylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (45) 3-Z-[1-(4-(2-Aminoethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (46) 3-Z-[1-(4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (47) 3-Z-[1-(4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (48) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (49) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (50) 3-Z-[1-(4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (51) 3-Z-[1-(4-(2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (52) 3-Z-[1-(4-(2-(4-Carboxy-piperidin-1-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (53) 3-Z-[1-(4-(2-(4-Dimethylcarbamoyl-piperidin-1-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (54) 3-Z-[1-(4-(2-Acetylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

- 58 -

- (55) 3-Z-[1-(4-(3-Amino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (56) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (57) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (58) 3-Z-[1-(4-(N-Methylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (59) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (60) 3-Z-[1-(4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (61) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (62) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (63) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (64) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (65) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(66) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(67) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(68) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(69) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(70) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(3-amino-propyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(71) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(72) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(3-methylamino-propyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(73) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(74) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-carbamoylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(75) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylcarbamoylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(76) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(77) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-carbamoyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

- (78) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylcarbamoyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (79) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-dimethylcarbamoyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (80) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (81) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Aminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (82) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (83) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (84) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (85) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (86) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (87) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

- 61 -

- (88) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (89) 3-Z-[1-(4-(N-Carbamoylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (90) 3-Z-[1-(4-(N-Methylcarbamoylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (91) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylcarbamoylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (92) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbamoylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (93) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (94) 3-Z-[1-(4-(N-Diethylcarbamoylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (95) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon
- (96) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

- 62 -

(97) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(98) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(99) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(100) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(101) 3-Z-[1-(4-Carbamoylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(102) 3-Z-[1-(4-(2-Carbamoyl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(103) 3-Z-[1-(4-(1H-Imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(104) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(105) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-3-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(106) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(107) 3-Z-(1-Anilino-1-phenyl-methylen)-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(108) 3-Z-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

- (109) 3-Z-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (110) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (111) 3-Z-[1-(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (112) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (113) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (114) 3-Z-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (115) 3-Z-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (116) 3-Z-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (117) 3-Z-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (118) 3-Z-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (119) 3-Z-[1-(4-Methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (120) 3-Z-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

- 64 -

- (121) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (122) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (123) 3-Z-[1-(4-Isopropylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (124) 3-Z-[1-(4-Phenylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (125) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (126) 3-Z-[1-(4-Propylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (127) 3-Z-[1-(4-Butylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (128) 3-Z-[1-(4-Isobutylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (129) 3-Z-[1-(4-Cyclohexylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (130) 3-Z-[1-(4-Benzylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (132) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (133) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

- 65 -

- (134) 3-Z-[1-(4-Diethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (135) 3-Z-[1-(4-((N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (136) 3-Z-[1-(4-((N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (137) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (138) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (139) 3-Z-[1-(4-Dipropylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (140) 3-Z-[1-(4-Diisopropylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (141) 3-Z-[1-(4-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (142) 3-Z-[1-(4-((N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (143) 3-Z-[1-(4-Dibenzylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (144) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon
- (145) 3-Z-[1-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

- 66 -

(146) 3-Z-[1-(4-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(147) 3-Z-[1-(4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(148) 3-Z-[1-(4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(149) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(150) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(151) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(152) 3-Z-[1-(4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(153) 3-Z-[1-(4-Acetylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(154) 3-Z-[1-(4-(2-Amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(155) 3-Z-[1-(4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(156) 3-Z-[1-(4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(157) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

- 67 -

(158) 3-Z-[1-(4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(159) 3-Z-[1-(4-(2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(160) 3-Z-[1-(4-(2-(4-Carboxy-piperidin-1-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(161) 3-Z-[1-(4-(2-(4-Dimethylcarbamoyl-piperidin-1-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(162) 3-Z-[1-(4-(2-Acetyl-amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(163) 3-Z-[1-(4-(3-Aminopropyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(164) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(165) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(166) 3-Z-[1-(4-(N-Methylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(167) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(168) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(169) 3-Z-[1-(4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(170) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(171) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(172) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(173) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(174) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(175) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(176) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(177) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(178) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(179) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(3-amino-propyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(180) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(181) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(3-methylamino-propyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(182) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(183) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(carbamoylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(184) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylcarbamoylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(185) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylcarbonyl-N-dimethylcarbamoylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(186) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(187) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-carbamoyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(188) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylcarbamoyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

- 70 -

(189) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-dimethylcarbamoyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(190) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(191) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Aminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(192) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(193) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(194) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(195) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(196) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(197) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(198) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

- 71 -

(199) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(200) 3-Z-[1-(4-(N-Carbamoylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(201) 3-Z-[1-(4-(N-Methylcarbamoylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(202) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylcarbamoylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(203) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbamoylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(204) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl)-carbamoylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(205) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylcarbamoylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(206) 3-Z-[1-(4-(N-Diethylcarbamoylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(207) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

- 72 -

(208) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methyl-sulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-amino-sulfonyl)-2-indolinon

(209) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methyl-sulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-amino-sulfonyl)-2-indolinon

(210) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl-carbonylmethyl)-N-methyl-sulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-amino-sulfonyl)-2-indolinon

(211) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(212) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(213) 3-Z-[1-(4-Carbamoylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(214) 3-Z-[1-(4-(2-Carbamoyl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(215) 3-Z-[1-(4-(1H-Imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(216) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(217) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-3-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(218) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

- 73 -

(219) 3-Z-[1-(4-(Tetrazol-5-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(220) 3-Z-[1-(4-(Tetrazol-5-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(221) 3-Z-[1-(4-(2-(Tetrazol-5-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(222) 3-Z-[1-(4-(3-(Tetrazol-5-yl)-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon

(223) 3-Z-[1-(4-(Tetrazol-5-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(224) 3-Z-[1-(4-(Tetrazol-5-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(225) 3-Z-[1-(4-(2-(Tetrazol-5-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(226) 3-Z-[1-(4-(3-(Tetrazol-5-yl)-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(227) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(228) 3-Z-[1-(4-(Ethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(229) 3-Z-[1-(4-(Butylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(230) 3-Z-[1-(4-(Azepin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

- 74 -

(231) 3-Z-[1-(4-(Ethanolamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(232) 3-Z-[1-(4-(Diethanolamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(233) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(234) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(235) 3-Z-[1-(4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(236) 3-Z-[1-(4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(237) 3-Z-[1-(4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(238) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(239) 3-Z-[1-(4-(4-Methylpiperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(240) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(241) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Chlorbenzyl)-methylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(242) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-methylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

- 75 -

(243) 3-Z-[1-(4-(7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benz[d]azepin-3-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(244) 3-Z-[1-(4-Chloranilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(245) 3-Z-[1-(4-Bromanilino)-1-phenyl-methylen]-5-cyano-2-indolinon

(246) 3-Z-(1-Anilino-1-phenyl-methylen)-5-cyano-2-indolinon

(247) 3-Z-[1-((4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen)-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(248) 3-Z-[1-((4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen)-5-(pyridin-3-yl-aminosulfonyl)-2-indolinon

(249) 3-Z-[1-((4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen)-5-(3-nitro-phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon

Beispiel 4

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75.0 mg
Mannitol	50.0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10.0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

- 76 -

Beispiel 5Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35.0 mg
Mannitol	100.0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2.0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 6Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50.0 mg
(2) Milchzucker	98.0 mg
(3) Maisstärke	50.0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15.0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2.0 mg</u>
	215.0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

- 77 -

Beispiel 7Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350.0 mg
(2) Milchzucker	136.0 mg
(3) Maisstärke	80.0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30.0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4.0 mg</u>
	600.0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 8Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50.0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58.0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50.0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2.0 mg</u>
	160.0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

- 78 -

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 9

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350.0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46.0 mg
(3) Milchezucker pulverisiert	30.0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4.0 mg</u>
	430.0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 10

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100.0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600.0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460.0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840.0 mg</u>
	2 000.0 mg

Herstellung:

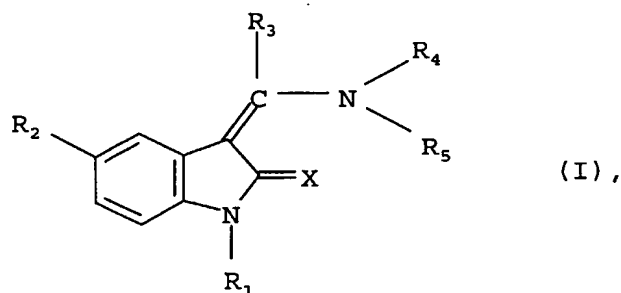
Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C

- 79 -

abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. In 5-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest,

R₂ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Aryloxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Cyano-, (HO)₂PO-, (HO)(C₁₋₄-Alkoxy)PO-, (HO)(Aryloxy)PO-, (HO)(Benzyloxy)PO-, (C₁₋₄-Alkoxy)₂PO-, (Aryloxy)₂PO-, (Benzyl-oxy)₂PO-, (C₁₋₃-Alkylendioxy)PO-, H(C₁₋₄-Alkoxy)PO-, H(Aryl-oxy)PO-, H(Benzyloxy)PO-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylmercapto-, Aryl-mercapto-, Phenyl-C₁₋₃-alkylmercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, Aryl-sulfinyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Aryl-sulfonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylsulfonyl-, Sulfo-, C₁₋₃-Alkoxysulfonyl-, Aryloxysulfonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxysulfonyl-, Amino-sulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Arylaminosulfonyl-, Hetero-arylaminosulfonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulfonyl-, Di-(aryl)-aminosulfonyl-, Di-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylaminosulfonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylaminosulfonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phe-

nyl-C_{1,3}-alkylaminosulfonyl- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminosulfonylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C_{1,6}-Alkyl-, C_{3,7}-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch eine Trifluormethyl-, C_{1,3}-Alkyl- oder C_{1,3}-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten, mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C_{1,3}-alkyl- oder C_{1,3}-Alkoxy-C_{1,3}-alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Cyano-C_{1,3}-alkyl-, Cyano-C_{2,3}-alkenyl-, Cyano-C_{2,3}-alkinyl-, Carboxy-, Carboxy-C_{1,3}-alkyl-, Carboxy-C_{2,3}-alkenyl-, Carboxy-C_{2,3}-alkinyl-, C_{1,3}-Alkoxycarbonyl-, C_{1,3}-Alkoxycarbonyl-C_{1,3}-alkyl-, C_{1,3}-Alkoxycarbonyl-C_{2,3}-alkenyl- oder C_{1,3}-Alkoxycarbonyl-C_{2,3}-alkinylgruppe,

durch eine C_{1,3}-Alkylcarbonyl-, C_{1,3}-Alkylcarbonyl-C_{1,3}-alkyl-, C_{1,3}-Alkylcarbonyl-C_{2,3}-alkenyl- oder C_{1,3}-Alkylcarbonyl-C_{2,3}-alkinylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C_{1,3}-alkyl-, Aminocarbonyl-C_{2,3}-alkenyl-, Aminocarbonyl-C_{2,3}-alkinyl-, C_{1,3}-Alkylaminocarbonyl-, C_{1,3}-Alkylaminocarbonyl-C_{1,3}-alkyl-, C_{1,3}-Alkylaminocarbonyl-C_{2,3}-alkenyl-, C_{1,3}-Alkylaminocarbonyl-C_{2,3}-alkinyl-, Di-(C_{1,3}-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C_{1,3}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1,3}-alkyl-, Di-(C_{1,3}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{2,3}-alkenyl- oder Di-(C_{1,3}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{2,3}-alkinylgruppe,

- 82 -

durch eine Nitro-, Nitro-C_{1,3}-alkyl-, Nitro-C_{2,3}-alkenyl- oder Nitro-C_{2,3}-alkinylgruppe,

durch eine Amino-, C_{1,3}-Alkylamino-, Di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1,3}-alkyl-, C_{1,3}-Alkylamino-C_{1,3}-alkyl- oder Di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-C_{1,3}-alkylgruppe,

durch eine C_{1,3}-Alkylcarbonylamino-, C_{1,3}-Alkylcarbonylamino-C_{1,3}-alkyl-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-C_{1,3}-alkylcarbonylamino- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-C_{1,3}-alkylcarbonylamino-C_{1,3}-alkylgruppe,

durch eine C_{1,3}-Alkylsulfonylamino-, C_{1,3}-Alkylsulfonylamino-C_{1,3}-alkyl-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-C_{1,3}-alkylsulfonylamino- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-C_{1,3}-alkylsulfonylamino-C_{1,3}-alkylgruppe,

durch eine C_{1,3}-Alkylaminosulfonyl-, C_{1,3}-Alkylaminosulfonyl-C_{1,3}-alkyl-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-C_{1,3}-alkylaminosulfonyl- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-C_{1,3}-alkylaminosulfonyl-C_{1,3}-alkylgruppe,

durch eine Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkyleniminosulfonyl-, Cycloalkylenimino-C_{1,3}-alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl-C_{1,3}-alkyl- oder Cycloalkyleniminosulfonyl-C_{1,3}-alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringgliedern, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C_{1,3}-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl-C_{1,3}-alkylgruppe substituiert sein können,

R₄ eine Phenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Cyano-, Nitro-, C_{1,3}-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe, durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte

- 83 -

C₁₋₃-Alkoxygruppe, durch eine Amino-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy- oder Benzylamino-C₂₋₃-alkoxygruppe, durch eine Cycloalkylenimino-C₂₋₃-alkoxygruppe mit 4 bis 7 Ringgliedern, durch eine C₁₋₃-Alkylmercapto-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl-oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

substituierte Phenylgruppe,

eine C₁₋₄-Alkylphenylgruppe, die im Alkylteil

durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₄-alkyl)-C₁₋₄-alkylamino-, ω-Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-

- 84 -

amino-, Di-(ω -Hydroxy-C₂₋₄-alkyl)-amino- oder C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe,

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

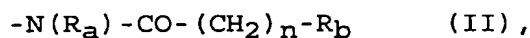
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyleniminogruppe, in der die Doppelbindung vom Stickstoffatom isoliert ist, durch eine Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

- 85 -

durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Tetrazolyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-Gruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine durch die Gruppe der Formel



substituierte Phenylgruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_b eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzylamino- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminogruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylenimino-Gruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

oder eine durch die Gruppe der Formel



substituierte Phenylgruppe, in der

- 86 -

R_c ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o eine der Zahlen 0 oder 1 und

R_d eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Phenylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-benzylamino- oder Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminogruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, eine C_{1-3} -Alkoxygruppe oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylaminogruppe bedeuten,

oder auch, sofern R_3 nicht die Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- oder Trifluormethylgruppe besitzt, auch eine Arylsulfonylaminophenyl- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-arylsulfonylaminophenylgruppe,

wobei alle in den unter R_d genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C_{1-5} -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können,

und

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Imino-
gruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein
kann und

unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch
ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-,
 C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Nitrogruppe mono- oder disubsti-
tuierte Phenyl- oder Naphthylgruppe sowie

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls
durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder
6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroar-
ylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-glie-
drige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Al-
kylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder
Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgrup-
pe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwe-
felatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält, und außer-
dem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclisch-
en Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl-
ring ankondensiert sein kann, zu verstehen ist, bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

2. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in
denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder C_{2-4} -Alka-
noylgruppe,

R₂ eine C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylmercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Cyano-, (C₁₋₄-Alkoxy)₂PO-, (C₁₋₃-Alkylendi-oxy)PO-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminosulfonyl-, Pyridylaminosulfonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-pyridylaminosulfonylgruppe, wobei die in den genannten Gruppen enthaltenen Phenylreste durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Nitro-, Cyano-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe,

R₄ eine Phenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine Cyano-, Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylmercapto-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

- 89 -

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

substituierte Phenylgruppe,

eine C_{1-4} -n-Alkylphenylgruppe, die im Alkylteil terminal

durch eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, N-(Phenyl- C_{1-2} -alkyl)- C_{1-4} -alkylamino-, 2-Hydroxyethyl-amino-, Di-(2-Hydroxyethyl)-amino-oder C_{5-6} -Cycloalkylamino-gruppe,

durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können oder

die Methylengruppe in Position 4 einer Piperidinogruppe durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert oder

- 90 -

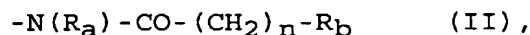
der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierten Imidazolo- oder Pyridinogruppe kondensiert sein kann oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

durch eine 3-Pyrrolin-1-yl- oder 3,4-Dehydropiperidinogruppe, durch eine Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylaminogruppe substituiert ist,

eine durch die Gruppe der Formel



substituierte Phenylgruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_b eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Phenylamino- oder Benzylaminogruppe oder eine 5- bis 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylen-Gruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder,

- 91 -

sofern n die Zahl 1 oder 2 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

oder eine durch die Gruppe der Formel



substituierte Phenylgruppe, in der

R_C ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

R_d eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Phenylamino- oder Benzylaminogruppe oder eine 5- bis 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylen-Gruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylaminogruppe oder, sofern n die Zahl 1 oder 2 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei alle in den unter R_d genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können, und

- 92 -

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

3. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ eine C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylmercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Cyano-, (C₁₋₄-Alkoxy)₂PO-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylaminosulfonyl-, 3-Pyridylaminosulfonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-3-pyridylaminosulfonylgruppe, wobei die in den genannten Gruppen enthaltenen Phenylreste durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, insbesondere jedoch die Phenylgruppe,

R₄ eine Phenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Cyano-, Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylmercapto-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Pyridinyl- oder Imidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, 2,6-Dimethyl-piperidino-, 3,5-Dimethyl-piperidino- oder Azepinogruppe substituierte Phenylgruppe, wobei

- 93 -

die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine C₁₋₃-n-Alkylphenylgruppe, die im Alkylteil terminal

durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminogruppe,

durch eine N-(Phenylmethyl)-C₁₋₄-alkylaminogruppe, die im Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyano-Gruppe monosubstituiert oder durch zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen disubstituiert sein kann,

durch eine 2-Hydroxyethyl-amino-, Di-(2-Hydroxyethyl)-amino-, Cyclopentylamino- oder Cyclohexylaminogruppe,

durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, 2,6-Dimethyl-piperidino-, 3,5-Dimethyl-piperidino- oder Cyclohexyleniminogruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

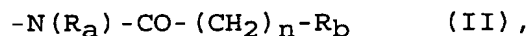
- 94 -

oder der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe kondensiert sein kann,

durch eine 3-Pyrrolin-1-yl- oder 3,4-Dehydropiperidino-
gruppe, durch eine Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylami-
no-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-al-
kylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-,
Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino- oder
N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert
ist,

eine durch die Gruppe der Formel



substituierte Phenylgruppe, in der

R_A eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_B eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-,
Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, wobei die Methylengrup-
pe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff-
oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-
oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

oder eine durch die Gruppe der Formel



substituierte Phenylgruppe, in der

R_C eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe,

- 95 -

m eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

R₄ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylaminogruppe darstellt,

oder eine Phenylsulfonylaminophenyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylaminophenylgruppe,

wobei alle in den unter R₄ genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein können oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch Methoxygruppen oder durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können, und

R₅ ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

4. Folgende substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-methylsulfinyl-2-indolinon,

- 96 -

- (b) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-methylsulfonyl-2-indolinon,
- (c) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-methyl-N-phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon,
- (d) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(N-butyl-N-methyl-aminosulfonyl)-2-indolinon,
- (e) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenylaminosulfonyl)-2-indolinon,
- (f) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon,
- (g) 3-Z-[1-(4-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon,
- (h) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon,
- (i) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylaminocarbonyl-methyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon,
- (j) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-diethoxyphosphoryl-2-indolinon,
- (k) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon,
- (l) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon,
- (m) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon und

- 97 -

(n) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-piperazin-1-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-(phenyl-aminosulfonyl)-2-indolinon,

deren Isomere und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

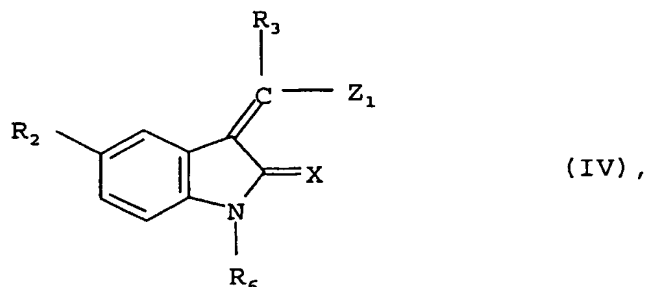
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X, R₂ und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und

R₆ ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine Bindung an eine Festphase darstellen kann, und

Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryloxygruppe bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

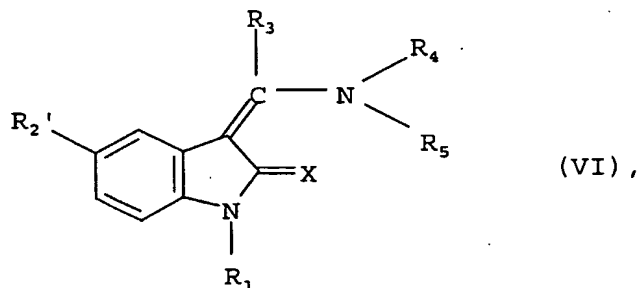


in der

R₄ und R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine der eingangs erwähnten substituierten Sulfinyl- oder Sulfonylgruppen darstellt,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 99 -

R_1 und R_3 bis R_5 wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und

R_2' eine der für R_2 in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten substituierten Mercapto- oder Sulfinylgruppen darstellt, oxidiert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung überführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino-, Dialkylamino- oder Pyrrolidinoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung überführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung überführt wird oder

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

- 100 -

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.